PRVD2008-16

Projet de décision de réévaluation

Streptomycine

(also available in English)

Le 16 mai 2008

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6605C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.pmra-arla.gc.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISBN : 978-0-662-04066-8 (978-0-662-04067-5)
Numéro de catalogue : H113-27/2008-16-1F (H113-27/2008-16-1F-PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2008

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Quel est le projet de décision de réévaluation? 1
Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision de réévaluation? 1
Qu'est-ce que la streptomycine? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 3
Mesures de réduction des risques 4
Prochaines étapes 4

Évaluation scientifique 5

1.0 Introduction 5

2.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations 5
2.1 Description de la matière active de qualité technique 5
2.2 Comparaison des profils d'emploi au Canada et aux États-Unis 6

3.0 Effets sur la santé humaine et l'environnement 6
3.1 Santé humaine 7
3.1.1 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes 7
3.1.2 Exposition liée à la nourriture et à l'eau potable 8
3.1.3 Évaluation des risques globaux 9
3.1.4 Effets cumulatifs 10
3.1.5 Résistance aux antibiotiques 10
3.2 Environnement 10
3.2.1 Évaluation des risques pour l'environnement 10
3.2.2 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 11

4.0 Projet de décision de réévaluation 12

5.0 Documents connexes 12

Liste des abréviations 13

Annexe I Produits contenant de la streptomycine homologués en date du 20 février 2008 15

Annexe II Critères d'effet toxicologique utilisés par l'EPA aux fins de l'évaluation des risques que pose la streptomycine pour la santé 17

Annexe III Modifications à l'étiquette des produits contenant de la streptomycine 19

Aperçu

Quel est le projet de décision de réévaluation?

À la suite de la réévaluation de la streptomycine, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada, en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) et de ses règlements, propose de maintenir l'homologation des produits contenant de la streptomycine à des fins de vente et d'utilisation au Canada.

L'évaluation des renseignements scientifiques disponibles a montré que les produits contenant de la streptomycine ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Le maintien de l'homologation des utilisations de la streptomycine est conditionnel à l'ajout de nouvelles mesures de réduction des risques sur l'étiquette de tous les produits contenant ce composé. Aucune donnée supplémentaire n'est demandée pour le moment.

Le présent projet de décision vise toutes les préparations commerciales (PC) contenant de la streptomycine homologuées au Canada. Lorsque l'ARLA aura arrêté sa décision de réévaluation, elle informera les titulaires sur la façon de se conformer aux nouvelles exigences.

Le présent projet de décision de réévaluation est un document de consultation[1] qui résume l'évaluation scientifique de la streptomycine ainsi que les raisons à la base de la décision proposée. Il propose en outre des mesures additionnelles de réduction des risques pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement.

Le document comprend deux parties : l'Aperçu, qui décrit le processus réglementaire et les principaux points de l'évaluation, et l'Évaluation scientifique, qui donne des renseignements techniques détaillés sur l'évaluation de la streptomycine.

L'ARLA acceptera les commentaires écrits sur cette proposition pendant les 45 jours suivant la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir tout commentaire à la Section des publications, aux coordonnées indiquées en page couverture.

Sur quoi se fonde Santé Canada pour prendre une décision de réévaluation?

Le programme de réévaluation des pesticides de l'ARLA étudie les risques potentiels et la valeur des produits antiparasitaires pour s'assurer qu'ils respectent les normes en vigueur établies pour protéger la santé humaine et l'environnement. La directive d'homologation DIR2001-03, intitulée *Programme de réévaluation de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire*, fournit des détails sur les activités de réévaluation et la structure du programme.

---

[1] « Énoncé de consultation » tel que prescrit au paragraphe 28(2) de la LPA.

La streptomycine, une des matières actives (m.a.) visées par le cycle de réévaluation en cours, a été réévaluée dans le cadre du Programme 1. Dans ce programme, l'ARLA se fie autant que possible aux examens effectués à l'étranger, généralement ceux publiés dans les documents de réhomologation intitulés *Reregistration Eligibility Decision* (RED) de la United States Environmental Protection Agency (EPA). Afin d'être admissible au Programme 1, le produit doit faire l'objet d'un examen effectué à l'étranger qui satisfait aux trois conditions suivantes :

- il touche aux principaux domaines scientifiques à la base des décisions réglementaires du Canada, c.-à-d. la santé humaine et l'environnement;
- il porte sur la m.a. et ses principaux types de formulations homologués au Canada;
- il concerne les utilisations homologuées au Canada.

À la lumière des résultats des examens effectués à l'étranger et de l'évaluation des données sur les propriétés chimiques des produits homologués au Canada, l'ARLA proposera une décision de réévaluation et des mesures de réduction des risques appropriées pour les utilisations de la m.a. en question au Canada. La décision de l'ARLA tient compte tant du profil d'emploi que des enjeux canadiens (p. ex. la Politique de gestion des substances toxiques du gouvernement fédéral [PGST]).

Selon les évaluations des risques pour la santé et l'environnement publiées dans la RED de 1992 et dans le document de réévaluation des limites de résidus (tolérances) admissibles (*Tolerance Reassessment Eligibility Decision* [TRED]) de 2006, l'EPA a conclu que la streptomycine était admissible à la réhomologation, à condition que certaines mesures de réduction des risques soient mises en œuvre. Après avoir comparé les profils d'emploi de la substance aux États-Unis et au Canada, l'ARLA a jugé que les évaluations de l'EPA décrites dans les documents RED et TRED constituaient un fondement adéquat à la décision de réévaluation proposée au Canada.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements présentés dans cet Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la streptomycine?

La streptomycine est un bactéricide utilisé pour lutter contre le feu bactérien chez les pommiers et les poiriers. Le produit est appliqué à l'aide d'équipement au sol, lorsque la floraison dans les arbres a atteint le stade de 20 à 30 %, et le traitement est répété pendant la période de floraison.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations homologuées de la streptomycine peuvent-elles affecter la santé humaine?

Il est peu probable que la streptomycine nuise à la santé si elle est utilisée conformément au mode d'emploi révisé figurant sur l'étiquette.

L'exposition à la streptomycine peut se produire dans les cas suivants : consommation d'aliments ou d'eau contaminés par le produit, travail comme préposé au mélange, au

chargement ou à l'application du produit ou fréquentation de sites traités. Lorsque l'ARLA évalue les risques pour la santé, elle tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées aux fins de l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (p. ex. les enfants ou les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles qui ne produisent aucun effet chez les animaux soumis aux essais sont considérées comme admissibles au maintien de l'homologation.

L'EPA a conclu qu'il était peu probable que la streptomycine affecte la santé humaine. Ces conclusions s'appliquent au contexte canadien.

Limites maximales de résidus

La *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) interdit la vente d'aliments qui contiennent des concentrations résiduelles de pesticide supérieures à la limite maximale de résidus (LMR) fixée. Les LMR de pesticides sont déterminées, aux fins de la LAD, par l'évaluation de données scientifiques réalisée en vertu de la LPA. Chaque LMR définit la concentration maximale permise, en parties par million (ppm), d'un pesticide sur ou dans certains aliments. Les aliments contenant des résidus de pesticide en concentrations inférieures à la LMR fixée ne posent pas de risque inacceptable pour la santé.

La streptomycine est actuellement homologuée au Canada pour utilisation sur les pommiers et les poiriers, et elle pourrait être utilisée à l'étranger sur des cultures ensuite importées au Canada. Aucune LMR n'a été établie au Canada pour la streptomycine. En l'absence de LMR pour un pesticide donné, une LMR par défaut de 0,1 ppm s'applique, ce qui signifie que la concentration de résidus de pesticide dans une denrée ne doit pas dépasser 0,1 ppm. Cependant, il se peut que des changements soient apportés à cette LMR générale, comme on l'indique dans le document de travail DIS2006-01, intitulé *Abrogation de la norme générale relative à la limite maximale de résidus de 0,1 ppm pour les résidus de pesticides dans les aliments [Règlement B.15.002(1)]*. Si la LMR générale est abrogée, une stratégie de transition sera mise en place afin de permettre l'établissement de LMR permanentes.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la streptomycine pénètre dans l'environnement?

La streptomycine est peu susceptible de nuire aux organismes non ciblés si elle est utilisée conformément au mode d'emploi révisé figurant sur l'étiquette.

L'EPA a conclu que la streptomycine était admissible à la réhomologation. Ces conclusions s'appliquent au contexte canadien.

Mesures de réduction des risques

L'étiquette apposée sur le contenant de tout pesticide homologué fournit le mode d'emploi du produit, qui précise notamment quelles mesures de réduction des risques doivent être prises pour protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

- **Santé humaine**

Un énoncé au sujet du risque d'acquisition d'une résistance aux antibiotiques est requis.

- **Environnement**

Des énoncés sur les dangers environnementaux sont requis.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision de réévaluation finale au sujet de la streptomycine, l'ARLA examinera tous les commentaires formulés par le public en réaction au présent document de consultation. Elle publiera ensuite une décision de réévaluation[2] exposant sa décision et les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires reçus concernant le projet de décision et ses réponses à ces commentaires.

---

2 « Énoncé de décision » tel que prescrit au paragraphe 28(5) de la LPA.

Évaluation scientifique

1.0 Introduction

La streptomycine est un bactéricide agissant par inhibition de la synthèse des protéines.

Après l'annonce de la réévaluation de la streptomycine, le titulaire de la PC au Canada a indiqué son intention de continuer à appuyer toutes les utilisations figurant sur l'étiquette des PC à usage commercial au Canada.

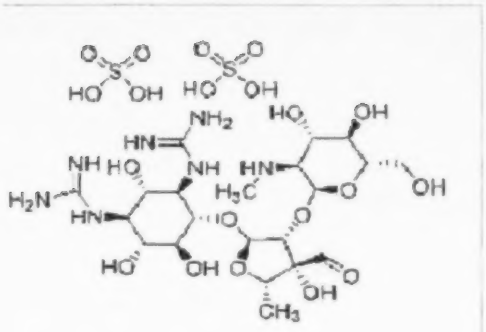
L'ARLA a eu recours à des évaluations récentes de la streptomycine réalisées par l'EPA. La RED sur la streptomycine, publiée par l'EPA en septembre 1992, la TRED (datée de juin 2006) ainsi que d'autres renseignements sur la situation réglementaire de la streptomycine aux États-Unis se trouvent dans le site Web de l'EPA, à l'adresse www.epa.gov/pesticides/reregistration/status.htm.

2.0 La matière active de qualité technique, ses propriétés et ses utilisations

2.1 Description de la matière active de qualité technique

Nom commun	Sulfate de streptomycine
Utilité	Antibiotique
Famille chimique	Antibiotique de type aminogycoside isolé de la bactérie *Streptomyces griseus*
Nom chimique	*O*-2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl-(1→2)-O-5-désoxy-3-C-formyl-α-L-lyxofuranosyl-(1→4)-*N*,*N*'-bis(aminoiminométhyl)-D-streptamine
1 Union internationale de chimie pure et appliquée	1,1-{1-L-(1,3,5/2,4,6)-4-[5-désoxy-2-O-(2-désoxy-2-méthylamino-α-L-glucopyranosyl)-3-C-formyl-α-L-lyxofuranosyloxy]-2,5,6-trihydroxycyclohex-1,3-ylène}diguanidine
2 Chemical Abstracts Service (CAS)	*O*-2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl-(1→2)-O-5-désoxy-3-C-formyl-α-L-lyxofuranosyl-(1→4)-*N*,*N*'-bis(aminoiminométhyl)-D-streptamine
Numéro de registre CAS	57-92-1 et 3810-74-0 (streptomycine)
Formule moléculaire	$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

Formule développée



Masse moléculaire 1 467,48

2.2 Comparaison des profils d'emploi au Canada et aux États-Unis

La streptomycine est un antibiotique homologué au Canada pour utilisation sur les pommiers et les poiriers afin de lutter contre le feu bactérien. Le produit est appliqué lorsque la floraison dans les arbres a atteint le stade de 20 à 30 %, et le traitement est répété pendant la période de floraison. La streptomycine est appliquée en concentration maximale de 100 ppm (144 g m.a./1 000 L d'eau). Le nombre maximal d'applications recommandé sur l'étiquette est de trois par saison, et la quantité maximale recommandée sur l'étiquette est de 1 294 g m.a./ha par saison. La PC est vendue sous forme de poudre mouillable et est appliquée au moyen d'équipement au sol uniquement.

L'ARLA a comparé les profils d'emploi aux États-Unis et au Canada. Le type de formulation, les sites d'utilisation ainsi que la dose d'application maximale homologués pour la streptomycine au Canada font partie du profil d'emploi aux États-Unis. L'ARLA a donc jugé que les évaluations de l'EPA décrites dans les documents RED et TRED constituaient un fondement adéquat à la décision de réévaluation proposée au Canada.

Toutes les utilisations actuelles sont appuyées par le titulaire et ont donc été prises en compte dans la réévaluation de la streptomycine. On trouve à l'annexe I la liste des produits contenant de la streptomycine homologués en date du 20 février 2008 en application de la LPA.

3.0 Effets sur la santé humaine et l'environnement

Dans sa RED de 1992 sur la streptomycine, l'EPA concluait que les produits contenant cette m.a. homologués au moment de la publication de la RED ne présentaient aucun risque ou effet nocif inacceptable pour les humains ou l'environnement, et que ces produits étaient donc admissibles à la réhomologation. Après la RED, l'EPA a publié une TRED (en 2006), qui comprenait une évaluation des risques globaux conforme aux exigences fixées par la *Food Quality Protection Act* (FQPA).

3.1 Santé humaine

Les études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire décrivent les effets que peuvent avoir sur la santé divers degrés d'exposition à un produit chimique donné et permettent d'établir les doses auxquelles aucun effet n'est observé. Sauf preuve du contraire, les effets observés chez les animaux sont réputés être extrapolables aux humains, et les humains sont réputés être plus sensibles aux effets d'un produit chimique donné que l'espèce animale la plus sensible.

Au Canada, l'exposition à la streptomycine peut se produire dans les cas suivants : consommation d'aliments ou d'eau contaminés par le produit, travail comme préposé au mélange, au chargement ou à l'application du produit, fréquentation de zones traitées. Lorsque l'ARLA évalue les risques pour la santé, elle tient compte de deux facteurs importants : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens peuvent être exposés. Les doses utilisées aux fins de l'évaluation des risques sont établies de façon à protéger les populations humaines les plus sensibles (p. ex. les enfants ou les mères qui allaitent).

3.1.1 Évaluation de l'exposition professionnelle et des risques connexes

On évalue les risques associés à l'exposition professionnelle en comparant les niveaux d'exposition possibles au critère d'effet toxicologique le plus pertinent, parmi ceux tirés des études toxicologiques, afin de calculer la marge d'exposition (ME). On compare ensuite cette ME à une ME cible en intégrant des facteurs de sécurité (FS) propres à protéger la sous-population la plus sensible. Si la ME calculée est inférieure à la ME cible, cela ne signifie pas nécessairement que l'exposition entraînera des effets nocifs. Cependant, toute ME inférieure à la ME cible nécessite l'application de mesures d'atténuation des risques.

Les travailleurs peuvent être exposés à la streptomycine lors du mélange, du chargement ou de l'application du pesticide et lorsqu'ils entrent dans des sites traités pour s'acquitter de tâches telles que le dépistage des organismes nuisibles ou la manipulation des cultures traitées.

L'EPA n'a pas fait d'évaluation quantitative des risques associés à l'exposition par voie cutanée parce que l'absorption cutanée attendue est minime. L'absorption par voie orale des produits chimiques apparentés à la streptomycine est inférieure à 1 % étant donné que les molécules en question portent une charge. La peau, contrairement à la paroi du tractus gastro-intestinal, a une fonction de barrière protectrice, et on peut ainsi s'attendre à ce que l'absorption cutanée soit considérablement inférieure à l'absorption par la voie orale. Même si on ne disposait d'aucune étude sur l'exposition par voie cutanée, on a présumé que l'absorption cutanée, aux concentrations présentes dans l'environnement, serait tellement faible que cette voie d'exposition était négligeable.

L'exposition des travailleurs par inhalation n'a pas été quantifiée par l'EPA mais, d'après l'évaluation de l'exposition des personnes manipulant le produit en milieu résidentiel effectuée par cet organisme américain, elle ne devrait pas être préoccupante. L'EPA a évalué l'exposition par inhalation subie par les particuliers appliquant de la streptomycine sur des arbres et des

arbustes fruitiers à l'aide d'un pulvérisateur à main sous faible pression. La ME obtenue était de 75 000, valeur largement inférieure au niveau préoccupant établi par l'EPA (ME cible = 100).

Des cas de réactions allergiques diverses causées chez l'humain par la streptomycine ont été signalés, notamment des éruptions cutanées transitoires, des démangeaisons, des nausées et des céphalées. Actuellement, le délai de sécurité indiqué sur l'étiquette des produits au Canada est de 24 heures. L'étiquette des produits sur le marché canadien exige également le port d'une combinaison de travail résistant aux produits chimiques par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, ainsi que de gants résistant aux produits chimiques, de chaussures et de chaussettes résistant aux produits chimiques durant le mélange, le chargement et l'application et les activités de nettoyage et de réparation. En outre, les personnes appliquant le produit doivent porter un casque résistant aux produits chimiques pendant l'application afin de se protéger contre l'exposition au nuage de produit lorsque celui-ci est pulvérisé en hauteur, sauf si ces personnes se trouvent dans une cabine fermée pendant l'application. On considère que cet équipement permet de réduire le risque de réactions allergiques chez les travailleurs. Aucune autre mesure d'atténuation n'est requise.

3.1.2 Exposition liée à la nourriture et à l'eau potable

Aucun critère d'effet toxicologique aigu n'a été relevé par l'EPA. Par conséquent, aucune évaluation des risques aigus n'a été effectuée.

Pour estimer les risques alimentaires chroniques, on détermine la quantité de résidus d'un pesticide donné qui peut être ingérée dans le régime alimentaire quotidien et on compare cette exposition potentielle à la dose journalière admissible (DJA), soit la dose à laquelle une personne pourrait être exposée tout au long de sa vie sans craindre d'effets sur sa santé. La DJA correspond à la dose chronique ajustée en fonction de la population (*chronic population adjusted dose* ou cPAD) mentionnée dans la RED. Cette DJA est établie d'après un critère d'effet toxicologique pertinent tiré des études toxicologiques, associé à des FS propres à protéger la sous-population la plus sensible.

L'EPA a procédé à une évaluation des risques alimentaires liés à l'exposition chronique à de la nourriture contaminée par la streptomycine, en supposant que 20 % des pommes et 30 % des poires étaient traités à la streptomycine aux États-Unis, et que la concentration de résidus dans ces aliments correspondait à la LMR fixée, soit 0,25 ppm. Il a été établi que la plus forte exposition alimentaire était de 0,002 mg/kg p.c./j (soit 4,8 % de la cPAD), et ce, dans le cas des enfants de un à deux ans.

Des évaluations préliminaires des concentrations dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines ont été effectuées par estimation de niveau I des concentrations dans l'eau potable. Les moyennes annuelles non raffinées étaient de 51,4 parties par milliard (ppb) et de 1,2 ppb pour les eaux de surface et les eaux souterraines, respectivement. Ces estimations sont fondées sur un scénario d'application par voie aérienne à la dose maximale, soit 772 g m.a./ha.

3.1.3 Évaluation des risques globaux

Les risques globaux combinent les diverses voies d'exposition à la streptomycine (par la nourriture, par l'eau et en milieu résidentiel).

Aucun critère d'effet toxicologique préoccupant n'a été relevé par l'EPA. Par conséquent, aucune évaluation des risques aigus n'a été effectuée. L'évaluation des risques globaux liés à la streptomycine est fondée sur la tranche supérieure de la gamme des expositions et sur des critères d'effet toxicologiques prudents.

Dans sa TRED, l'EPA estimait à $4,5 \times 10^{-3}$ mg/kg p.c./j la plus forte exposition à la streptomycine par la nourriture et l'eau potable contaminées; cette exposition touchait les nourrissons, et correspondait à 9 % de la cPAD. Selon l'EPA, la valeur estimée de l'exposition à la streptomycine par la nourriture et l'eau potable contaminées n'atteint pas le niveau préoccupant; il n'est donc pas nécessaire d'imposer des mesures d'atténuation des risques alimentaires.

Bien qu'une exposition chronique découlant des utilisations de la streptomycine en milieu résidentiel soit peu probable, l'EPA a combiné, dans un scénario de la pire éventualité applicable aux adultes, l'exposition par inhalation en milieu résidentiel à l'exposition associée à la consommation de nourriture et d'eau potable contaminées. L'exercice a montré que cette exposition globale correspondait à 4 % de la cPAD. L'exposition par inhalation et l'exposition par le régime alimentaire combinées ne dépassaient pas le niveau préoccupant.

L'EPA a conclu que, ensemble, l'exposition aux résidus de streptomycine dans la nourriture et dans l'eau potable et l'exposition en milieu résidentiel ne généreraient un risque global préoccupant pour aucune sous-population.

Les patients traités à la streptomycine administrée par injection peuvent également consommer des aliments renfermant des résidus de streptomycine. Cependant, on considère que la dose injectée équivaut à une dose orale de 1 500 mg/kg p.c./j, tandis que l'exposition par voie alimentaire est estimée à 0,002 mg/kg p.c./j. L'exposition par voie alimentaire associée aux utilisations de la streptomycine comme pesticide est donc négligeable par rapport à l'exposition à la streptomycine à des fins thérapeutiques, et n'accroîtra pas la toxicité du médicament à base de streptomycine. L'EPA a conclu que, pour les patients recevant de la streptomycine par injection, l'exposition parallèle par voie alimentaire à cette m.a. n'est pas préoccupante.

Les évaluations menées aux États-Unis étaient fondées sur une évaluation prudente, de niveau I, de l'exposition attribuable à la nourriture, supposant des concentrations de résidus égales à la LMR et le traitement de 20 % des pommes et de 30 % des poires. Le pourcentage estimé des cultures traitées à la streptomycine au Canada est inférieur aux estimations établies aux États-Unis. Comme les scénarios d'exposition potentielle globale au Canada ont été pris en compte adéquatement dans l'évaluation des risques globaux effectuée par l'EPA, on estime que les conclusions de cette dernière concernant les risques globaux associés à l'exposition sont transposables aux utilisations de la streptomycine au Canada.

3.1.4 Effets cumulatifs

L'EPA n'a pas déterminé si la streptomycine a le même mécanisme de toxicité que d'autres substances, ni si elle génère un métabolite toxique également produit par une autre substance. On a donc présumé que la streptomycine n'a pas le même mécanisme de toxicité que d'autres substances, et il n'a pas été nécessaire d'évaluer les risques associés à d'éventuels effets cumulatifs.

3.1.5 Résistance aux antibiotiques

La streptomycine est utilisée depuis plus de 60 ans comme médicament à usage humain, et on sait depuis longtemps que les bactéries peuvent devenir résistantes à la streptomycine.

Comme médicament, la streptomycine est habituellement administrée par injection en dose de 15 mg/kg p.c./j. On a estimé que cette valeur était 3 000 à 12 000 fois supérieure aux concentrations de résidus dans les aliments pouvant résulter de l'utilisation de la streptomycine comme pesticide. L'EPA a conclu que l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques à la suite de l'exposition par voie alimentaire était peu probable parce que la quantité de résidus attendue dans les aliments est très faible. Si l'utilisation de la streptomycine comme pesticide devait entraîner l'acquisition d'une résistance chez les bactéries, ce serait par développement d'une résistance chez les bactéries non pathogènes présentes dans les vergers, puis par transfert de cette résistance aux bactéries pathogènes pour les humains. L'EPA a indiqué qu'elle pourrait prendre en compte la résistance aux antibiotiques pour établir de futures mesures, p. ex. lors du renouvellement de l'homologation ou de l'approbation de nouvelles utilisations. L'EPA a exigé l'ajout, sur l'étiquette, d'énoncés visant à assurer l'utilisation judicieuse de la streptomycine.

L'ARLA requiert l'ajout, sur l'étiquette, d'un énoncé visant à s'assurer que le produit n'est employé qu'en cas de nécessité absolue (voir l'annexe III, Modifications à l'étiquette des produits contenant de la streptomycine).

3.2 Environnement

3.2.1 Évaluation des risques pour l'environnement

D'après les résultats d'une évaluation des dangers, l'EPA a formulé les conclusions ci-dessous.

- Une étude de la toxicité aiguë de la streptomycine par voie orale pour les oiseaux, menée sur le colin de Virginie, a montré que la dose létale à 50 % (DL_{50}) est supérieure ou égale à 2 000 mg/kg. Cette valeur indique que la streptomycine est pour ainsi dire non toxique pour le gibier à plumes terrestre en doses orales aiguës. Dans deux études sur la toxicité subaiguë de la streptomycine par voie alimentaire pour les oiseaux, on a déterminé que les concentrations létales à 50 % (CL_{50}) sont supérieures ou égales à 5 620 et à 4 640 ppm, respectivement, pour le colin de Virginie et le canard colvert. Ces valeurs indiquent que la streptomycine est pour ainsi dire non toxique pour les oiseaux en doses orales aiguës et par voie alimentaire.

- Une étude sur la toxicité aiguë de la streptomycine pour les abeilles domestiques a montré que le produit est pour ainsi dire non toxique pour cette espèce, et que la possibilité que la streptomycine entraîne des effets nocifs chez les insectes pollinisateurs et les autres insectes utiles est faible.

- Deux études de 96 h sur la toxicité de la streptomycine pour les poissons d'eau douce, menées sur la truite arc-en-ciel et le crapet arlequin, ont permis d'établir que la CL_{50} pour ces deux espèces est supérieure ou égale à 180 ppm. Ces données montrent que la streptomycine est légèrement toxique pour les poissons dulcicoles d'eau froide et d'eau chaude. Une étude complémentaire indique que la streptomycine serait pour ainsi dire non toxique pour les invertébrés d'eau douce.

- On a déterminé que la concentration entraînant un effet à 50 % (CE_{50}) est de 0,86 mg/L pour l'espèce d'algue la plus sensible. Cela indique que la streptomycine est toxique pour les algues.

L'ARLA juge que les conclusions de la RED de l'EPA s'appliquent à la situation canadienne. L'énoncé suivant sur les dangers environnementaux doit être ajouté sur l'étiquette de la PC : « Ce produit est toxique pour les algues. NE PAS appliquer ce produit directement dans les habitats d'eau douce (tels que lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, criques, marais, ruisseaux, réservoirs et milieux humides) ni dans les habitats estuariens ou marins. NE PAS contaminer les sources d'eau d'irrigation ou d'eau potable ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. »

3.2.2 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La gestion des substances toxiques est encadrée par la PGST du gouvernement fédéral (1995), qui préconise une approche prudente et préventive à l'égard des substances qui pénètrent dans l'environnement et qui peuvent nuire à ce dernier ou à la santé humaine. Afin que les programmes fédéraux soient conformes aux objectifs de la PGST, celle-ci fournit une orientation aux décideurs et établit un cadre scientifique de gestion. L'un des principaux objectifs visés est la quasi-élimination de l'environnement des substances toxiques associées principalement à l'activité humaine et qui sont persistantes et bioaccumulables. Ces substances sont désignées substances de la voie 1 dans la PGST.

Lors de la réévaluation de la streptomycine, l'ARLA a tenu compte de la PGST fédérale et de la directive d'homologation DIR99-03, intitulée *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques*. L'ARLA a tiré les conclusions qui suivent.

L'EPA a accordé une exemption de présentation de données en ce qui concerne le coefficient de partage *n*-octanol–eau (log K_{oe}) de la streptomycine. La streptomycine est modérément persistante dans les sols en conditions aérobies, où sa demi-vie est de 25 jours, ce qui est inférieur au critère définissant les substances de la voie 1 de la PGST, soit 180 jours. La streptomycine est un antibiotique naturel, et elle ne peut donc être classée parmi les substances devant faire l'objet d'une quais-élimination.

4.0 Projet de décision de réévaluation

L'ARLA a déterminé que l'homologation de la streptomycine peut être maintenue à condition que les mesures de réduction des risques proposées soient mises en œuvre. Ces mesures sont nécessaires pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement. Il faut ajouter aux étiquettes des PC canadiennes les énoncés énumérés à l'annexe III. Une demande de mise en application des révisions aux étiquettes devra être présentée dans les 90 jours suivant la décision finale de réévaluation.

5.0 Documents connexes

Les documents de l'ARLA, comme la directive d'homologation DIR2001-03 et les tableaux des codes de données (CODO), peuvent être consultés dans son site Web à l'adresse www.pmra-arla.gc.ca. On peut aussi se les procurer auprès du Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire en composant le 1-800-267-6315 au Canada ou le 613-736-3799 de l'extérieur du Canada (des frais d'interurbain s'appliquent), par télécopieur au 613-736-3798 ou par courriel à pmra_infoserv@hc-sc.gc.ca.

La PGST du gouvernement fédéral est affichée dans le site Web d'Environnement Canada à l'adresse www.ec.gc.ca/toxics.

La RED de l'EPA concernant la streptomycine peut être consultée dans Internet à la page Pesticide Registration Status à www.epa.gov/pesticides/reregistration/status.htm du site Web de l'EPA (en anglais seulement).

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{50}	concentration entraînant un effet à 50 %
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cPAD	*chronic population adjusted dose* (dose chronique ajustée à la population)
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DRf	dose de référence
DS	délai de sécurité
DSENO	dose sans effet nocif observé
EPA	United States Environmental Protection Agency
FI	facteur d'incertitude
FQPA	*Food Quality Protection Act*
FS	facteur de sécurité
g	gramme
h	heure
ha	hectare
j	jour
kg	kilogramme
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol–eau
L	litre
LAD	*Loi sur les aliments et drogues*
LMR	limite maximale de résidus
LPA	*Loi sur les produits antiparasitaires*
m.a.	matière active
ME	marge d'exposition
mg	milligramme
p.c.	poids corporel
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppb	partie par milliard
ppm	parties par million
RED	*Reregistration Eligibility Decision*
TRED	*Tolerance Reassessment Eligibility Decision*

Annexe I Produits contenant de la streptomycine homologués en date du 20 février 2008

N° d'homologation	Catégorie	Titulaire	Nom du produit	Type de formulation	Garantie
10305	Usage commercial	United Agri Products Canada Inc.	Streptomycine 17	Poudre mouillable	Sulfate de streptomycine : 25,2 % (soit 17 % de streptomycine)

Annexe II Critères d'effet toxicologique utilisés par l'EPA aux fins de l'évaluation des risques que pose la streptomycine pour la santé

Scénario d'exposition (voie et période d'exposition)	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	FI/FS ou ME cible[a]
Alimentaire aiguë	Sans objet. Aucune toxicité associée à l'exposition aiguë par voie alimentaire n'a été décelée.		
Alimentaire chronique (population entière)	DSENO = 5 mg/kg p.c./j DRf chronique = 0,05 mg/kg p.c./j	Étude de 2 ans par voie alimentaire chez le rat DMENO = 10 mg/kg p.c./j d'après la diminution du gain en p.c.	FI = 100 FS de la FQPA = 1
Inhalation (toutes durées)	DSENO = 5 mg/kg p.c./j	Étude de 2 ans par voie alimentaire chez le rat DMENO = 10 mg/kg p.c./j d'après la diminution du gain en p.c.	FI = 100 FS de la FQPA = 1
Cutanée	Sans objet. Non requise en raison de l'absorption cutanée minime.		
Cancérogénicité	Renseignements ne permettant pas d'évaluer le potentiel cancérogène.		

[a] FI/FS renvoie au total des facteurs d'incertitude et/ou de sécurité utilisés pour les évaluations des risques associés à l'exposition par le régime alimentaire. ME renvoie à la marge d'exposition ciblée pour les évaluations de l'exposition en milieu professionnel ou résidentiel.

Annexe III Modifications à l'étiquette des produits contenant de la streptomycine

Les modifications aux étiquettes présentées ci-dessous n'incluent pas toutes les exigences en matière d'étiquetage qui s'appliquent aux différentes PC, comme les énoncés sur les premiers soins, le mode d'élimination du produit, les mises en garde et l'équipement de protection supplémentaire. Les autres renseignements qui figurent sur les étiquettes des produits actuellement homologués ne doivent pas être enlevés, à moins qu'ils ne contredisent les modifications précitées.

Une demande de révision des étiquettes devra être présentée dans les 90 jours suivant la prise de la décision de réévaluation finale.

Il faut modifier l'étiquette des PC canadiennes pour y ajouter les énoncés suivants afin de mieux protéger les travailleurs et l'environnement.

I) Les énoncés suivants doivent être inclus sous la rubrique **MODE D'EMPLOI** :

> « Ce produit contient un antibiotique, la streptomycine. Afin de réduire l'acquisition d'une résistance aux médicaments chez les bactéries et de préserver l'efficacité de la streptomycine et des autres produits antibactériens chez les humains, ce produit ne doit être utilisé pour traiter ou prévenir le feu bactérien qu'en cas de nécessité absolue. »

II) Les énoncés suivants doivent figurer sous la rubrique **DANGERS ENVIRONNEMENTAUX** :

> « Ce produit est toxique pour les algues. Ne pas appliquer ce produit directement dans les habitats d'eau douce (tels que lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, criques, marais, ruisseaux, réservoirs et milieux humides) ni dans les habitats estuariens ou marins. Ne pas contaminer les sources d'eau d'irrigation ou d'eau potable ni les habitats aquatiques lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. »